

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-310931

(43)公開日 平成8年(1996)11月26日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|------------------------------------|-------|--------|--------------|--------|
| A 6 1 K 7/26 | | | A 6 1 K 7/26 | |
| A 2 3 G 1/00 | | | A 2 3 G 1/00 | |
| 3/00 | 1 0 1 | | 3/00 | 1 0 1 |
| 3/30 | | | 3/30 | |
| A 2 3 L 1/30 | | | A 2 3 L 1/30 | B |
| 審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁) 最終頁に続く | | | | |

(21)出願番号 特願平7-144148

(22)出願日 平成7年(1995)5月19日

(71)出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14703番地の10

(72)発明者 堤 龍彦

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72)発明者 井元 知子

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72)発明者 田村 幸吉

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 板井 一蔵

(54)【発明の名称】 グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤および口腔清浄化剤

(57)【要約】

【目的】 新規なグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、およびそれを添加してう蝕予防作用を付与した口腔清浄化剤と飲食物を提供する。

【構成】 オレンジの果皮、ユーカリの葉、ヨモギの葉、ラベンダーの花、ローズの花等から水蒸気蒸留により得られた精油を有効成分として含有するグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに該グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を添加した口腔清浄化剤およびう蝕予防性飲食物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オレンジ (*Citrus aurantium* L.) の果皮、ユーカリ (*Eucalyptus globulus* L.) の葉、ヨモギ (*Artemisia princeps* P. 及び *Artemisia mongolia* F.) の葉、ラベンダー (*Lavandula vera* D.C.) の花、およびローズ (*Rosa centifolia* L.) の花よりなる群から選ばれた植物体より水蒸気蒸留により得られた精油を有効成分として含有することを特徴とするグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を含有することを特徴とする口腔清浄化剤。

【請求項3】 請求項1記載のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を含有することを特徴とするう蝕予防性飲食物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、う蝕の原因となるグルカン合成する酵素・グルコシルトランスフェラーゼの活性を阻害してムシ歯の発生を防ぐ作用があるグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、および該グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を添加することによりう蝕予防作用を付与した口腔清浄化剤および飲食物に関するものである。

【0002】 なお、この明細書では、人が飲食する物だけでなく、う蝕を起こすことがある家畜や愛玩動物の飼料または餌も包含する意味で、飲食物という。

【0003】

【従来の技術】 歯のう蝕の発生には口腔内の微生物、特にストレプトコッカス・ミュタンス (*Streptococcus mutans*) が産生する酵素・グルコシルトランスフェラーゼが関与する。すなわち、飲食物中のショ糖のうち口腔内に残ったものがグルコシルトランスフェラーゼの作用によって水不溶性かつ付着性の強いグルカンに変化し、それが口腔内微生物と共に歯の表面に付着して歯垢を形成する。そして、歯垢内の微生物が食物中の糖を代謝して酸を作り、この酸が歯のエナメル質を脱灰し侵食するのがう蝕である。

【0004】 したがって、う蝕を防ぐには、歯の表面に付着した歯垢を歯磨き等を用いて除くだけでなく、口腔におけるグルコシルトランスフェラーゼの作用を阻害することによってグルカンの生成を抑制し、歯垢が生じないようにするのが最も有効である。

【0005】 このような観点から、近年、グルコシルトランスフェラーゼ阻害作用を有する物質を含有させることによりう蝕予防作用を付与した歯磨き等の口腔清浄化剤や飲食物が提供されるようになった。このような用途に適したものとして従来知られているグルコシルトランスフェラーゼ阻害物質は、ムタステイン、生葉タンニン類、エラグ酸、緑茶ポリフェノール、ウーロン茶抽出物

等である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、安全性が高い天然物を原料とする新規なグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤、およびそれを添加してう蝕予防作用を付与した口腔清浄化剤と飲食物を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明が提供することに成功した新規グルコシルトランスフェラーゼ阻害剤は、オレンジ (*Citrus aurantium* L.) の果皮、ユーカリ (*Eucalyptus globulus* L.) の葉、ヨモギ (*Artemisia princeps* P. および *Artemisia mongolia* F.) の葉、ラベンダー (*Lavandula vera* D.C.) の花、及びローズ (*Rosa centifolia* L.) の花よりなる群から選ばれた植物体より水蒸気蒸留により得られた精油を有効成分とする。

【0008】 本発明はまた、上記本発明によるグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を含有することを特徴とする口腔清浄化剤およびう蝕予防性飲食物を提供するものである。

【0009】 本発明は、上記特定の植物体より水蒸気蒸留により得られる精油が優れたグルコシルトランスフェラーゼ阻害作用を示すという、本発明者らによる新規な知見に基づき完成された。

【0010】 上述の精油はいずれも市販されており、本発明にはそれをそのまま使用することができるが、原料植物体から水蒸気蒸留の常法により製造することもできる。すなわち、原料植物体を水蒸気蒸留装置に仕込み、その堆積層に水蒸気を連続的に供給してその植物体を加熱状態にし、加熱された植物体堆積層通過後の蒸気を冷却器で冷却して凝縮液を採取し、それを静置すると分離する油層を採取する。精油の一部は水層にも分散もしくは溶解しているので、有機溶剤抽出により回収して利用してもよい。得られる精油は強いグルコシルトランスフェラーゼ活性阻害作用を示すので、そのまま本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤として使用することができる。

【0011】 本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤には、植物精油のほかに任意の助剤、賦形剤、溶液として利用に供するための水または有機溶剤等を、適宜含有させることができる。

【0012】 本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤は、口腔清浄化剤に添加してそのグルコシルトランスフェラーゼ阻害作用を口腔におけるグルカン生成を防止するために利用することができる。添加対象として適当な口腔清浄化剤の例としては、各種歯磨き類、マウスウォッシュ、トローチ、チューインガム、口腔用パスタ、歯肉マッサージクリーム、うがい剤、口中清涼剤等がある。

【0013】 本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻

害剤の添加により他の口腔清浄化剤構成成分や口腔清浄化剤製造法が制限されることはなく、たとえばリン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、アルミノシリケート、無水ケイ酸、レジン等の研磨剤；長鎖アルキル硫酸ナトリウム、ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、ラウリルジエタノールアמיד、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤；CMC、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸塩、カラゲナン、アラビアガム、ポリビニルアルコール等の粘結剤；ポリエチレングリコール、ソルビトール、グリセリン、プロピレングリコール等の粘稠剤；サッカリン、ステビオサイド類、グリチルリチン酸、ソーマチン等の甘味剤；デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム等の防腐剤；メントール、カルボン、オイゲノール、アネトール、ハッカ油、スベアミント油、ペパーミント油、ユーカリ油、ジンジャー油、アニス油等の香料；各種色素等、口腔清浄化剤製造に通常使用される原料を製品の種類や用途に応じて任意に選択し、常法により製造することができる。

【0014】本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を添加して口腔清浄化剤を製造する場合、他のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤を併用してもよく、また、ストレプトコッカス・ミュータンスに対して有効な抗菌剤を併用してもよい。さらに、任意の抗炎症剤、抗菌剤、消臭剤等を添加することにより、口腔清浄化剤として一層優れたものを提供することもできる。添加可能な抗炎症剤の例としては、アセナク、カンゾウ、ウワウルシ、オウゴン、コウキ、サイコ、サンザシ、シソ、シャクヤク、ソウハクヒ、キョウニン、タイソウ、チョウジ、トウニン、ニクズク、ボタンビ等の抽出物；アズレン、アラントイン、ウルソール酸、オレアノール酸、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸またはその誘導体；トコフェロール、トラネキサム酸等を挙げることができ、また、添加可能な抗菌剤の例としては、ゴバイシ、サイシン、サンショ、ショウキョウ、ディル、タイム、ローズマリー、油性甘草エキス等の抽出物；アスコルビン酸、ムタステイン、フミン酸、リノール酸、リノレン酸等を挙げることができる。さらに、併用可能な*

グルコシルトランスフェラーゼ活性阻害率測定法：

| | |
|----------------------------------|-------|
| 2%ショ糖溶液 (pH6.5の50mMリン酸カリウム緩衝液使用) | 1.0ml |
| 1%アジ化ナトリウム | 0.1ml |
| 粗グルコシルトランスフェラーゼ液 | 50μl |
| 精油溶液 (濃度10mg/ml DMSO) | 50μl |
| 50mMリン酸カリウム緩衝液 (pH6.5) | 0.1ml |

【0022】上記各溶液を混合して得られた酵素反応液 (精油濃度は400μg/mlになる) を試験管に入れ、試験管を30度に傾けて、37℃で20時間静置する。その後、試験管をゆっくり傾けて反応上清を除き、酵素反応により生成して試験管に付着したグルカンを水で3回洗浄する。その後水2mlを加え、超音波処理により上記グルカンを水中に分散させる。グルカン分散液および調

*消臭剤の例としては、アマチャ、ウイキョウ、ウラジロガシ、ケイヒ、コショウ、メース、セージ、シソ、イチヨウ、カキ葉、緑茶、ウーロン茶、トウガラシ、タマリンドハスク等の抽出物；ロジン、カキ渋、アクチゾル、クロロフィリン誘導体、エラグ酸、クロルヘキシジン、メイラード反応物等を挙げることができる。

【0015】本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤の有効性は原料植物体の種類、産地、採取時期等により若干異なる。したがって、口腔清浄化剤に対する本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤の好適添加量を一律に示すことは困難であるが、標準的なユーカリ精油をそのまま歯磨き等に配合する例について述べると、約0.001~5.0重量%が適量であり、特に好ましい配合率は約0.005~1.0重量%である。

【0016】本発明のグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤はまた、ショ糖を含有する飲食物に添加して、口腔におけるグルカンの生成防止ひいてはう蝕の予防に利用することができる。添加対象として適当なもの例には、清涼飲料、菓子、パン、キャンディー、チューインガム、グミ、ゼリー、チョコレート、ペットフード等がある。

【0017】

【実施例】以下、実施例を示して本発明を説明する。なお、実施例2~7の各例において「部」とあるのは重量部を意味する。

【0018】実施例1

バラの生花100kgを水蒸気蒸留装置に入れて水蒸気を通し、通過水蒸気を冷却器で冷却して得られた留出物を5℃で静置し、分離した油層を採取して精油300gを得た。

【0019】同様の操作により、オレンジ果皮、ユーカリ葉、ヨモギ葉およびラベンダー花からも精油を得た (収量はそれぞれ1.8kg、1kg、200g、800g)。

【0020】得られた各精油について、下記の方法でグルコシルトランスフェラーゼの活性阻害率を調べた。

【0021】

製直後の上記酵素反応液について、波長550nmの吸光度を測定する。また、コントロールとして、精油水溶液の代わりに水を加えた場合について同様の操作を行う。測定結果から、下記の計算式によりグルコシルトランスフェラーゼ活性の阻害率を算出する。

【0023】

5

6

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (A_1 - A_0) / (A_3 - A_2)] \times 100$$

但し、 A_0 ：精油を添加した場合の吸光度；酵素反応開始前

A_1 ：精油を添加した場合の吸光度；グルカン分散液

A_2 ：コントロール（酵素反応開始前）

A_3 ：コントロール（グルカン分散液）

その結果を表1に示す。

【0024】

【表1】

| 精油 | 阻害率 (%) |
|---------|---------|
| ローズ精油 | 63 |
| オレンジ精油 | 33 |
| ユーカリ精油 | 43 |
| ヨモギ精油 | 54 |
| ラベンダー精油 | 38 |

【0025】以下、これらの精油をグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤として配合した飲食物および口腔浄化剤の例を示す。

【0026】実施例2

下記の原料を飴製造の常法により混合し、さらに煮詰めて成形し、う蝕予防性の飴を製造した。

| | |
|--------|-------|
| ショ糖 | 70部 |
| 水飴 | 30部 |
| クエン酸 | 1部 |
| 香料 | 0.1部 |
| オレンジ精油 | 0.01部 |
| 水 | 20部 |

【0027】実施例3

下記の原料をチューインガム製造の常法により処理して、う蝕予防性チューインガムを製造した。

| | |
|------------|-------|
| チューインガムベース | 20部 |
| ショ糖 | 55部 |
| 水飴 | 20部 |
| 軟化剤 | 4部 |
| 香料（ハッカ油） | 0.8部 |
| ローズ精油 | 0.05部 |

【0028】実施例4

下記の原料をチョコレート製造の常法により処理して、う蝕予防性チョコレートを製造した。

| | |
|---------|------|
| チョコレート | 45部 |
| ショ糖 | 15部 |
| カカオバター | 20部 |
| 全脂粉乳 | 25部 |
| ラベンダー精油 | 0.1部 |

【0029】実施例5

| | |
|------------|-----|
| 第二リン酸カルシウム | 45部 |
|------------|-----|

CMC・ナトリウム塩 1部

グリセリン 20部

ラウリル硫酸ナトリウム 2部

l-メントール 1部

グリチルリチン 0.1部

ユーカリ精油 0.1部

水 30部

上記原料を混合して、う蝕予防性練り歯磨きを製造した。

【0030】実施例6

エタノール 20部

グリチルリチン 0.2部

グリセリン 5部

クロルヘキシジン 0.005部

l-カルボン 1部

ヨモギ精油 0.5部

水 70部

上記原料を混合して、う蝕予防性マウスウォッシュを製造した。

【0031】実施例7

小麦粉 30部

コーンフラワー 15部

大豆粉 15部

ミートミール 20部

ショ糖 5部

牛脂 5部

食塩 1部

リン酸カルシウム 2部

ソルビン酸カリウム 0.5部

香料 0.5部

プロピレングリコール 7部

ラベンダー精油 0.1部

上記原料を混合し、得られた混合物100部に対して水40部を加え、エクストルーダーで加熱しながらペレット状に成形して、ドッグフードを製造した。

【0032】

【発明の効果】本発明によれば、古くから生薬等に利用されてきた植物体精油を有効成分とする、安全性が高く使用しやすい新規なグルコシルトランスフェラーゼ阻害剤が提供される。この阻害剤は体内に摂取されても心配がないので、これを配合してう蝕予防作用を付与した口腔浄化剤やう蝕予防性飲食物を提供することも可能になる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 35/78

C 1 2 N 9/99

識別記号

ACK

片内整理番号

F I

A 6 1 K 35/78

C 1 2 N 9/99

技術表示箇所

ACKW

INHIBITOR OF GLUCOSYLTRANSFERASE AND CLEANING AGENT FOR ORAL CAVITY

Patent number: JP8310931
Publication date: 1996-11-26
Inventor: TSUTSUMI TATSUHIKO; IMOTO TOMOKO; TAMURA KOKICHI
Applicant: MARUZEN PHARMACEUT CO LTD
Classification:
- international: A61K7/26; A23G1/00; A23G3/00; A23G3/30; A23L1/30; A61K35/78; C12N9/99
- european:
Application number: JP19950144148 19950519
Priority number(s):

Abstract of JP8310931

PURPOSE: To obtain a new readily usable inhibitor of glucosyltransferases, containing an essential oil of a plant body and having high safety and a cleaning agent for the oral cavity and a food and drink having preventing actions on carious teeth imparted thereto by adding the inhibitor thereto.

CONSTITUTION: This inhibitor of glucosyltransferases contains about 0.001-5wt.% an essential oil obtained by carrying out the steam distillation of a plant body selected from the pericarp of an orange, a leaf of a eucalyptus or a mugwort and a flower of a lavender or a rose as an active ingredient (the essential oil of the eucalyptus is blended in a dentifrice, etc.) and prepared into a formulation by further suitably blending optional adjuvants, excipients, water or organic solvents, etc., therewith. The resultant formulation is capable of inhibiting activities of glucosyltransferases which are enzymes capable of synthesizing glucan causing dental caries and effective in prevention of the dental caries. The inhibitor can be added to a cleaning agent for the oral cavity to use its inhibiting actions on the glucosyltransferases for preventing the glucan from being produced in the oral cavity. The inhibitor can be added to a food and drink containing sucrose for preventing the glucan from being produced and the dental caries from causing.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

Search Title: 00-77757.opt User: cpabrg - Graeme BROXAM, N2-55
PAN: 97-061707, Page 1 of 1, Mon Mar 8 17:52:51, VIEWED MARKED

| | |
|---|---|
| <p>97-061707/06 B04 D21 (D13) MARU-95.05.19 MARUZEN SEIYAKU KK 95.05.19 95JP-144148 (96.11.26) A61K 7/26, A23G 1/00, 3/00, A61K 35/78, C12N 9/99, A23G 3/30, A23L 1/30 Glucosyl-transferase inhibitor and oral cavity cleaner - contains essential oil obtd. by steam distn. from plant tissue of pericarp of orange, leaf of eucalyptus and mugwort, etc. C97-019999</p> | <p>B(4-A10, 14-D6, 14-N6) D(3-H1G, 8-B8) 3</p> <p>In an example, raw rose flow (100kg) was steam-distilled, and the produced distillate was allowed to stand at 5 deg.C and separated to collect oily layer (300 g). Using the same process, orange pericarp, eucalyptus leaf, mugwort leaf and lavender flower gave respectively 1.8 kg, 1 kg, 200 g and 800 g essential oils. The above five products (each 10 mg/ml in DMSO) were tested on glucosyltransferase inhibitory activity by reaction with 50 micro L crude glucosyltransferase soln. in a mixt. of 1.0 ml aq. 2% sucrose soln. (added with 50 mM potassium phosphate buffer soln., pH 6.5), 0.1 ml aq. 1% sodium azide 0.1 ml aq. 50 mM potassium phosphate buffer soln. (pH 6.5) at 37 deg.C for 20 hr. followed by ultra-sonication of the obtd. glucan adhered on the wall of test tube to prepare glucan suspension in 2 ml water and determined optical density at 550 nm to give following results (Name of sample/inhibitory rate by %): Rose oil/63; orange oil/33; eucalyptus oil/43; mugwort oil/54; and lavender oil/38. (5pDwgNo.0/0)</p> |
| <p>Glucosyltransferase inhibitor, oral cavity cleaner and dental caries-protective food and drink contain essential oil obtd. by steam distillation from plant tissue selected from pericarp of orange (Citrus aurantium), leaf of eucalyptus (Eucalyptus globulus), mugwort (Artemisia princeps and Artemisia mongolia), and flower of lavender (Lavandula vera) and rose (Rosa centifolia) as the active ingredient.</p> <p>USE/ADVANTAGE The glucosyltransferase inhibitor and oral cavity cleaner and food/drink for humans, cattle and pets contg. it are produced from safe material of natural origin, inhibit action of glucosyltransferase which produces glucan which causes dental caries, and prevents generation of dental caries.</p> | <p>JP 08310931-A</p> |